PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07D 235/06, 403/08, 401/08, A61K 31/4184, A61P 25/00 — A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/64878

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. November 2000 (02.11.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03231

(22) Internationales Anmeldedatum: 11. April 2000 (11.04.00)

(30) Prioritätsdaten:
199 18 211.6 22. April 1999 (22.04.99) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D–67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstr. 15, D–69115 Heidelberg (DE). KOCK, Michael [DE/DE]; Lillengasse 80, D–67105 Schifferstadt (DE). HÖGER, Thomas [DE/DE]; Rathenaustrasse 12, D–68535 Edingen–Neckarhausen (DE). GRANDEL, Roland [DE/DE]; Birkenweg 49, D–69221 Dossenheim (DE). SCHULT, Sabine [DE/DE]; Dr. Eduard–Orth–Strasse 13, D–67346 Speyer (DE). MÜLLER, Reinhold [DE/DE]; Thüringer Strasse 3, D–67105 Schifferstadt (DE).

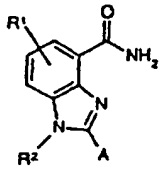
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D–67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

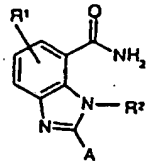
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: CYCLO–ALKYL SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AND THEIR USE AS PARP INHIBITORS

(54) Bezeichnung: CYCLOALKYLSUBSTITUIERTE BENZIMIDAZOLE UND IHRE VERWENDUNG ALS PARP INHIBITOREN



(I)



(II)

(57) Abstract

The invention relates to a compound of formula (I) or (II), wherein A represents a saturated or mono–unsaturated carbocycle containing 3 to 8 carbon atoms which can also have a condensed benzol ring, whereby the rings can also be substituted with one or two different or identical radicals; R^1 represents hydrogen, chlorine, fluorine, bromine, iodine, branched and unbranched C_1–C_6–alkyl, OH, nitro, CF_3, CN, $NR^{11}R^{12}$, NH–CO–R^{13}, O–C_1–C_4 alkyl; and R^2 represents hydrogen, branched and unbranched C_1–C_6 alkyl, C_1–C_4 alkyl–phenyl. The invention also relates to the tautomeric forms, possible enantiomeric and diastereomeric forms, possible cis–trans isomers on the rings in A and their prodrugs. The substituted benzimidazoles of general formulas (I) and (II) are inhibitors of poly(ADP–ribose) polymerase (PARP), or poly(ADP–ribose) synthase (PARS), as it is also known and can be used for the treatment or prophylaxis of diseases which are associated with the increased enzyme activity of this enzyme.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formeln (I) oder (II), worin A einen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbozyklus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der zusätzlich noch einen Benzolring ankondensiert haben kann, wobei die Ringe noch mit ein oder zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten substituiert sein können; R^1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1–C_6–Alkyl, OH, Nitro, CF_3, CN, $NR^{11}R^{12}$, NH–CO–R^{13}, O–C_1–C_4–Alkyl; und R^2 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1–C_6–Alkyl, C_1–C_4–Alkyl–Phenyl bedeuten, sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, möglichen cis.trans–Isomeren an den Ringen in A und deren Prodrugs. Die substituierten Benzimidazole der allgemeinen Formeln (I) und (II) stellen Inhibitoren der Poly(ADP–ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP–ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Cycloalkylsubstituierte Benzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., *J. Histochem. Cytochem.* 1983, *31*, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, *356*, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, *Adv.Radiat.Biol.*, 1984, *11*, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei eine Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiemermann et al., *Proc.Natl. Acad.Sci.USA*, 1997, *94*, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben : C. Thiemermann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen

Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. *Cancer Chemo.Pharmacol.* 1988, *22*, 303).

Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Gliokastome, Lymphome, Melanome, Mama- und Cervialkakrzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunosuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int.J.Immunopharmacol.* 1995, *17*, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Infammation* 1996, *20*, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, *15*, 171-172; C.Szabo et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1998, *95*, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur.J.Pharmacol.* 1998, *342*, 67-76).

Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br.J.Pharmacol.* 1997, *121*, 1065-1074).

Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, das Inhibitoren des Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, *5*, 314-319).

Benzimidazole sind vielfach beschrieben worden. So sind in DE 38 30 060 alkylierte Derivate als Inhibitoren der Erythrozytenaggregation offengelegt. In DE 35 22 230 ist ein Ester-Derivat vom 2-Phenylbenzimidazol als Inhibitor der Plättchenaggragation aufgeführt. Halogen-substituierte 2-Phenylbenzimizazole, die am Phenyl-Ring substituierte Amin-Reste tragen, sind in WO 98/06703 als MCP-1-Antagonisten beschrieben worden.

Ebenfalls sind 2-Phenyl-benzimidazole bekannt, bei denen die Benzimidazol-Gruppe durch eine Amid-Gruppe substituiert ist. 5-Amido-Derivate des 2-Phenylbenzimidazols, die am Phenyl-Ring Alkyloxy-Reste tragen, sind in WO 94/12461 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase beschrieben worden. Für analoge Derivate wurde in DE 35 46 575 (z.B. Beispiel 15) gefunden, daß diese Verbindungen positiv inotrope Effekte auslösen. Ebenfalls

4-Amido-Derivate, die in 3-Stellung ein Pyridyl-Rest tragen, sind in WO 97/48697 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase aufgeführt.

Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazyl-4-amiden ist in J.Chem.Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307 beschrieben worden. Analoge Verbindungen, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J.Med.Chem. 1990, 33, 814-819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind dagegen Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hemmen. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF_3, substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschrieben Derivate als Nachteil, daß sie nur wenig oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

Benzimidazole, die in 2-Stellung Cycloalkyl-Reste tragen, sind ebenfalls schon beschrieben worden. So sind in F. Pellicciari et al., *Arch. Pharm.* 1985, *318*, 393-399 2-Cyclohexyl-Derivate erwähnt, die in 1-Stellung noch Alkylamide tragen können oder in *Ann.* 1952, *575*, 162, wo auch Methyl-Derivate dargestellt wurden, bei denen die Methyl-Gruppe am Benzimidazol-Aromaten stehen. 2-Cycloalkyl-Benzimidazole, bei denen der aromatische Ring mit Chlor- oder Nitro-Gruppen substituiert ist sind zum Beispiel in DE 2649125, E. Seuer et al., *Farmaco* 1997, *52*, 99 und M. Benchidmi et al, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1995, *104*, 605-612 beschrieben. Derivate der Benzimidazol-5-carbonsäure, in 2-Stellung Cyclopentandion-Reste tragen, sind in *Ann.*, 1893, *273*, 320 erwähnt. Benzimidazole, wobei am aromatischen Ring Laktam-Ringe anelliert sind, wurden in DE 2732951 und in W. Saal et al., *J.Med.Chem.* 1989, *32*, 1481-1491 dargestellt. Es wurden jedoch noch nie Benzimidazole mit Carbocyclischen-Ringen in 2-Stellung beschrieben, die am Benzimidazol-Ring oder insbesondere in 4-Stellung am Benzimidazol-Ring eine Amid-Gruppe trägt.

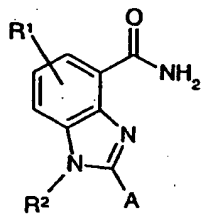
In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B: pH-Werten von 5-8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten

zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethysulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Benzimidazole, die am Imidazol-Ring einen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbocyclus tragen, gut wirksame Inhibitoren darstellen, die aber durch die weiteren Einbau von aliphatischen Amin-Resten eine Salzbildung mit Säuren ermöglichen und dadurch eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit zeigen.

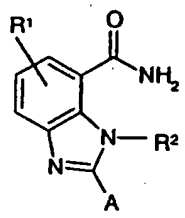
In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzimidazole-Derivate der allgemeinen Formel I bzw. II beschrieben, die potente PARP-Inhibitoren darstellen und zum Teil auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen, die eine Applikation als Infusionslösung ermöglicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II:



I

bzw.



II

worin

A einen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbozyklus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der zusätzlich noch einen Benzolring ankondensiert haben kann, wobei die Ringe noch mit ein oder zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R^3 sowie dem Rest R^4 substituiert sein können, und

R^1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, OH, Nitro, CF_3, CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1-C_4$-Alkyl, wobei

R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten und

R^{13} Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

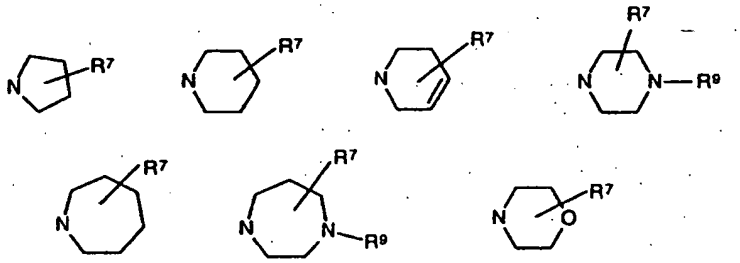
R^2 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl und

R^3 C_1-C_6-Alkyl, OH, O-C_1-C_4-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl-Phenyl, $NR^{11}R^{12}$, Phenyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl, CF_3, COOH, $COOC_1$-C_4-Alkyl, CONH-C_1-C_4-Alkyl, $CONH_2$, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{31} substituiert sein können, und

R^{31} OH, C_1-C_6-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, und

R^4 $-(O)_p-(CH_2)_q-B$ bedeutet, wobei

B $NR^{41}R^{42}$ und



bedeutet, wobei

p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2 oder 3 sein kann, wobei wenn q = 0 ist auch p = 0 ist, und

R^{41} Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, $(CH_2)_r$-E und

R^{42} Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, $-CO-R^8$, SO_2-R^8, $-(C=N)-R^8$ und $-(C=N)-NHR^8$ und

r 0,1,2,3,4 und

E Phenyl, der noch maximal zwei Reste R^{72} tragen kann, und, wenn $r \neq 0,1$ ist, auch $NR^{11}R^{12}$, NH-C_1-C_4-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, Dihydropiperidin, Morpholin, Homopiperidin,

Piperazin, das noch mit C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_4-Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_4-Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und

R^7 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{71} substituiert sein kann, und

R^{71} OH, C_1-C_6-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, und

R^{72} OH, C_1-C_6-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, und

R^8 C_1-C_6-Alkyl, Phenyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl-O-C_1-C_4-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{81} substituiert sein kann, und

R^{81} OH, C_1-C_6-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, und

R^9 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei die Ringe noch mit bis zu zwei Resten R^{91} substituiert sein kann, und

R^{91} OH, C_1-C_6-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, und sein kann.

Bevorzugt sind bei A Carbozyklen, die mindestens einfach substituiert sind. Bevorzugte Carbozyklen sind: Tetralin, Indan, Cycloheptan, Cyclohexan, Cyclopentan, Cyclobutan und Cyclopropan.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formeln I und II, wobei A ein Cyclohexan-Ring darstellt , R^1, R^2 und R^3 Wasserstoff darstellt und R^4 die Bedeutung wie oben hat, wobei p 0 und 1 und q 0,1 und 2 sind, R^{41} und R^{42}, unabhängig voneinander, Wasserstoff und C_1-C_4-Alkyl bedeutet, R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl und Phenyl, R^9 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_2-Alkyl-Phenyl, und R^4 in 3- und 4-Stellung am Cyclohexan-Ring stehen kann, wobei sowohl die cis als auch die trans-Formen oder deren Gemische eingeschlossen sind.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II, wobei A für ein Cyclohexan.Ring steht und R^1, R^2 und R^4 Wasserstoff ist und R^4 die Bedeutung wie oben hat, wobei p 0 und 1 und q 0,1 und 2, R^{41} und R^{42}, unabhängig voneinander, Wasserstoff und C_1-C_4-Alkyl bedeutet, R^7 Wasserstoff, R^9 Wasserstoff,

C_1-C_4-Alkyl und Benzyl, und R^4 in 4-Stellung am Cyclohexan-Ring stehen kann, wobei sowohl die cis- und die trans-Formen als auch deren Gemische eingeschlossen sind.

Die Verbindungen der Formel I und II können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerereine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I und II oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

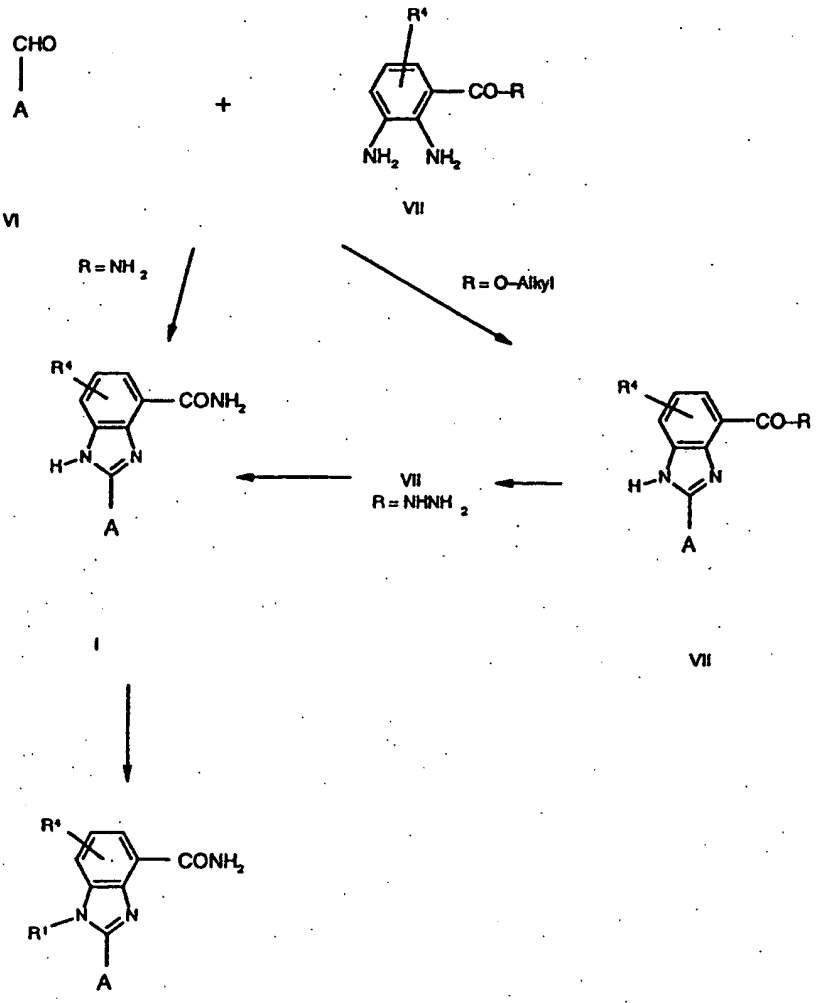
Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I und II, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I und II metabolisiert werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

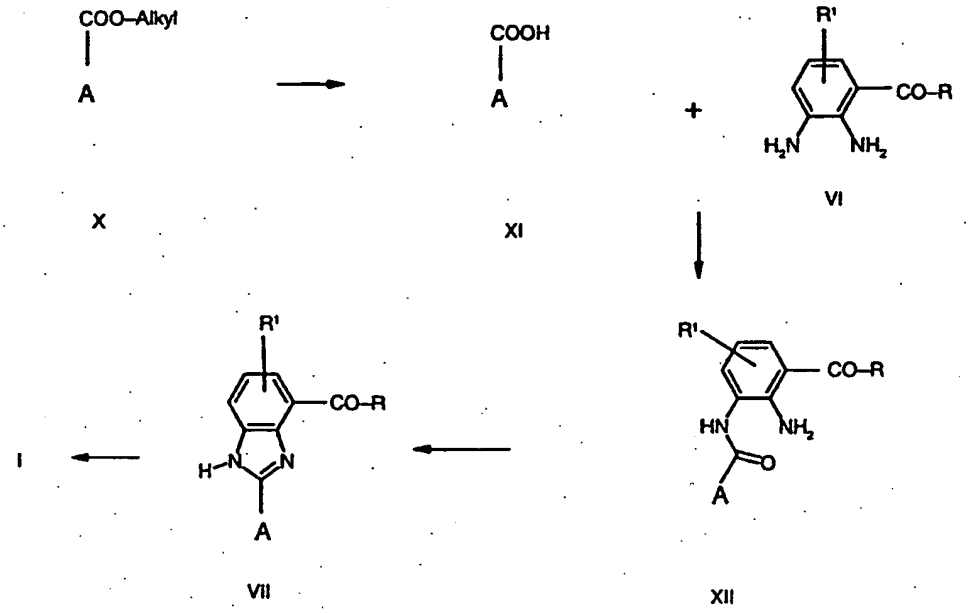
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Benzimidazole I und II kann auf verschiedenen Wegen erfolgen und wurde in den Syntheseschemata 1-3 skizziert.

Syntheseschema 1



Durch Kondensation des Benzaldehyds mit Phenylendiaminen erhält man das Benzimidazol VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80-120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

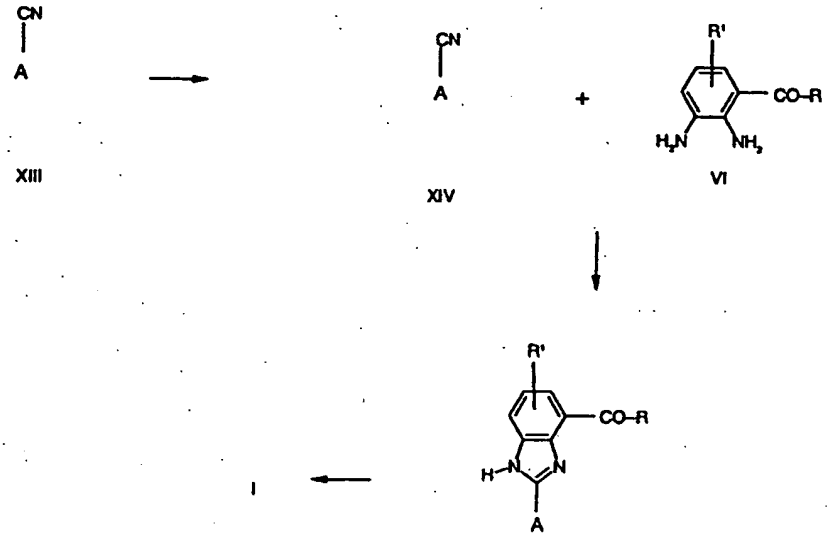
Syntheseschema 2



Wenn in dem Phenylendiamin VIII R = NH_2 ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls R = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzten. Alternativ kann man den Ester VIII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80-130°C, umsetzten, wobei ein Hydrazid VIII (R = $NHNH_2$) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

Eine Einführung des Restes R2 am Benzimidazol-Rest in I (R2 =H) gelingt unter Alkylierungsbedingungen wie oben (siehe V-VI), wobei allerdings der Reaktionspartner R2-L (L = Abgangsgruppe wie oben) eingesetzt werden muß (siehe Schema 1).

Syntheseschema 3



Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Benzaldehyden VI kann man auch Benzoesäuren wie XI (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIV(siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde VI. Ausgehend von XI erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen . Zuerst wird die Benzoesäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60-180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIV erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren oder auch in Polyphosphorsäure bei erhöhter Temperatur wie 60-200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304 f., J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J.Org.Chem. 1987, 1017 beschrieben sind.

Die oben genannten substituierten Benzimidazole I und II stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

Die inhibitorische Wirkung der vorher genannten substituierten Benzimidazole I und II kann mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt werden, wobei als Wirkmaßstab ein K_i-Wert ermittelt wird. Die Benzimidazole I und II wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

Die substituierten Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln I und II können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

Die vorliegenden Benzimidazole der allgemeinen Formel I und II können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Benzimidazole I bzw. II zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronarateriен, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peri-

pherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzimidazole I bzw. II bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arneimittel-Hilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I und II.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präperationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

Eine 96well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M $NaHCO_3$; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5 µl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8.0, 100 mM $MgCl_2$, 10 mM DTT,) 0,5 µl PARP (c=0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H_2O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H_2O), 28 µl H_2O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamaitsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1%BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10.000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion

wird durch Zugabe von 100 µl 2M H_2SO_4 gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620 nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC_{50}-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

Beispiel B: Bestimmung des Wasserlöslichkeit

Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH-Wert 5 bis 6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Fall die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid ≤ 1 %), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Der potente PARP-Inhibitor NU 1076 (WO 97/04771) zeigte hier eine Löslichkeit < 0,01 %, wogegen das erfindungsgemäße Beispiel 1 eine Löslichkeit > 0,5 % aufweist.

Beispiele

Beispiel 1
2-(cis-4-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

a) 2-Amino-3(cis-4-amino-1-cyclohexyl)amido-benzoesäuremethylester

2,4 g (9,9 mMol) cis-4(N(tert.-Butoxycarbonyl)amido-cyclohexancarbonsäure und 2,7 ml (19,7 mMol) Triethylamin wurden in 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und bei -10°C tropfenweise mit einer Lösung aus 0,94 ml (9,9 mMol) Chlorameisensäureethylester in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Alles wurde noch für 1 Stunde bei 0°C gerührt. Danach wurden 1,6 g (9,9 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäuremethylester zugegeben und alles für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisiert. Diese wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2,7 g des Produktes.

b) 2-(cis-4-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-methylester

2,6 g des Produktes 1a wurden in 80 ml Essigsäure für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der anfallende Niederschlag zwischen Essigester und wäßriger Natriumkarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der anfallende Rückstand wurde noch chromatographisch gereinigt (Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1), wobei man 0,7 g des Produktes erhielt.

c) 2-(cis-4-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-hydrazid

0,65 g des Produktes aus der Vorschrift 1b wurden mit 0,6 g (11,9 mMol) Hydrazinhydrat in 5 ml Ethanol für 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Danach wurde alles im Vakuum eingeengt, wobei man ein Rohprodukt erhielt, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

d) 2-(cis-4-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Das Produkt aus 1c wurde in eine Dispersion aus 2 g Raney-Nickel/Wasser und 20 ml Dimethylformamid zugetropft. Alles wurde für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Raney-Nickel abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wurde in Isopropanol gelöst und etherischer Chlorwasserstoffsäure zugesetzt. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 0,19 g des Produktes.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1.7 (2H), 1.9 (4H), 2.2-2.4 (4H), 3.4 (2H), 7.6 (1H) und 7.9 (1H) ppm

Beispiel 2

2(3-Methoxy-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 6-Nitro-2-carboxy-benzamid

52,5 g (0,27 Mol) 3-Nitrophthalsäureanhydrid wurden innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur portionsweise in 75 ml konzentriertem Ammoniakwasser eingerührt. Anschließend wurde alles auf 0°C gekühlt, wonach ein Niederschlag auskristallisierte, der abgesaugt wurde. Dieser Niederschlag wurde durch

leichtes Erwärmen in 125 ml Wasser gelöst und zügig mit 25,6 ml 32 %iger Salzsäure versetzt. Der Ansatz wurde auf 0°C gekühlt und das ausgefallene Kristallisat abgesaugt. Man erhielt 45 g des Produktes.

b) 2-Amino-3-nitro-benzoesäure

109 g (1,9 Mol) Kaliumhydroxid wurden in 400 ml Wasser gelöst und bei 0°C tropfte man 11 ml (0,22 Mol) Brom hinzu. Anschließend wurde innerhalb von 1 Stunde 45 g (0,21 Mol) des Zwischenproduktes 2a zugegeben. Die Reaktionslösung wurde noch für 1 Stunde bei 60°C gerührt und danach für 16 Stunden bei Raumtemperatur. Durch Zugabe von Salzsäure wurde der pH-Wert der Lösung auf 5 bis 6 eingestellt, wonach das Produkt ausfällt. Man erhielt 30,8 g des Produktes.

c) 2-Amino-3-nitro-benzoesäureethylester

30,8 g (0,17 Mol) des Zwischenproduktes 2b wurden in 170 ml Ethanol gegeben und nach vorsichtiger Zugabe von 20 ml konzentrierter Schwefelsäure für 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde der Ansatz vorsichtig auf ein Eis-/Ammoniakwasser-Gemisch gegeben, wobei das Produkt ausfällt. Man erhielt 28,8 g des Produktes.

d) 2,3-Diamino-benzoesäureethylester

28,8 g (0,14 Mol) des Zwischenproduktes 2c wurden in 200 ml Ethanol nach Zugabe von 1 g Palladium/Kohle (10 %ig) hydriert. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Man erhielt 23,5 g des Produktes.

e) 2,3-Diaminobenzamid x 2 HCl

23,5 g (0,13 Mol) des Zwischenproduktes 2d wurden in 200 ml n-Butanol nach Zugabe von 50 ml Hydrazinhydrat für 16 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt.

50 g Raney-Nickel wurden in 200 ml Dimethylformamid/Wasser (1/1) suspendiert. Der obige Vakuum-Rückstand wurde vorsichtig (Gasentwicklung!) in diese Suspension gegeben und alles für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in wenig Methanol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Ether versetzt. Es fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt.

Dieser Rückstand wurde erneut in Methanol gelöst und vorsichtig mit isopropanolischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Da ausgefallene Produkt wurde abgesaugt. Man erhielt 31 g des Produktes.

f) 2-(3-Methoxy-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

1,4 g (8,9 Mol) 3-Methoxycyclohexancarbonsäure wurden analog der Vorschrift 3a mit dem Zwischenprodukt 2e umgesetzt und das so erhaltene Material analog der Vorschrift 3b cyclisiert. Man erhielt 0,2 g des Produktes.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1.1-2.3 (8H), 3.2 (1H), 3.3 (3H), 3.6 (1H), 7.2 (1H), 7.6 (1H), 7.65 (1H), 7.7 (1H) und 9.2 (1H) ppm

Beispiel 3
2(4-Methoxy-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-Amino-3-(4-methoxycyclohexyl)amido-benzamid

1,4 g (8,9 Mol) 4-Methoxycyclohexancarbonsäure wurden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C nacheinander mit 1,9 g (1,8 mMol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid x Hydrochlorid, 1,8 g (11,6 mMol) N-Hydroxybenzotriazol und 1,95 g (19.2 mMol) Triethylamin versetzt. Man ließ für 1 Stunde rühren. Anschließend wurden 2,0 g (8,9 mMol) 2,3-Diaminobenzamid x 2 Hydrochlorid und 1,95 g (19,2 mMol) Triethylamin zugegeben. Danach wurde alles für 1 Stunde noch bei 0°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit viel Wasser verdünnt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1,5 g des Produktes.

b) 2-(4-Methoxy-cyclohexyl)benzimidazol-4-carbonsäureamid

1,3 g des Zwischenproduktes 3a wurden in 60 ml konzentrierter Essigsäure für 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wurde alles im Vakuum eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Fließmittel: Methanol/Methylenchlorid = 1/20) gereinigt. Man erhielt 0,8 g des Produktes.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1.1-2.3 (8H), 2.9 (1H), 3.0 (1H), 3.25 (3H), 7.1 (1H), 7.5 (1H), 7.6 (1H), 7.75 (1H) und 9.2 (1H) ppm

Beispiel 4
2(4(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yloxy)cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

a) 4-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yloxy)cyclohexancarbonsäureethylester

Zu 2,7 g (64 mMol) Natriumhydrid in Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur eine Lösung von 1 g (58 mMol) 3-Hydroxycyclohexancarbonsäureethylester in Dimethylformamid zugetropft. Man rührte alles für 30 Minuten. Danach tropfte man 7,8 g (58 mMol) N,N,N(2-Chlor-eth-1-yl)-diethylamin, gelöst in Dimethylformamid, zu und rührte alles für 16 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend gab man vorsichtig wenig Wasser zu und engte dann den Ansatz im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zwischen Diethylether und Wasser verteilt, das organische Lösungsmittel getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde noch chromatographisch (Fließmittel:Methanol) gereinigt.

b) 4-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yloxy)cyclohexancarbonsäure

1,4 g (5,2 mMol) des Zwischenproduktes 4a wurden in 15 ml Wasser/Ethanol (2:1) gegeben und mit 0,4 g (10,3 mMol) Natriumhydroxid versetzt. Alles wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Man erhielt ein Rohprodukt, das direkt weiter umgesetzt wurde.

c) 2-Amino-3(4(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yloxy)cycloheyl)-amidobenzamid

1,2 g (4,9 mMol) des Zwischenproduktes 4b wurden analog der Vorschrift 3a mit 2,3-Diaminobenzamid x 2 HCl umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

d) 2(4(2-N,N-Diethylamonoeth-1-yloxy)cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Das Rohprodukt aus 4c wurde analog der Vorschrift 3b umgesetzt. Das Produkt wurde chromatographisch (Fließmittel: Methanol/Methylenchlorid = 1/20 + 0,1 % NH_3OH) gereinigt. Das Produkt wurde anschließend in das Hydrochlorid überführt.

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1.2 (6H), 1.3-2.3 (8H), 2.9-3.5 (9H), 3.7 (1H), 3.8 (2H), 7.5 (1H), 7.8 (1H), 7.9 (1H), 8.0 (1H), 8.5 (1H) und 10.2 (breit) ppm

Analog der Vorschriften der Beispiele 1 bis 4 wurden hergestellt:

Beispiel 5
trans-2(4-Aminocyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 256 (M^+)

Beispiel 6
trans-2(4-(Aminomethyl)cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 270 (M^+)

Beispiel 7
2-(4-Methylcyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 257 (M^+)

Beispiel 8
2-(3-Methylcyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 257 (M^+)

Beispiel 9
2-(2-Methylcyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 257 (M^+)

Beispiel 10
2-(3-Benzyloxyamido-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1.2-2.3 (8H), 3.1 (1H), 3.5 (1H), 5.0 (2H), 7.2-7.5 (6H), 7.7-7.9 (3H) und 9.4 (1H) ppm

Beispiel 11
2-(3-Amino-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x HCl

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 1.3-2.3 (8H), 3.5 (1H), 3.7 (1H), 7.7 (1H) und 7.9 (2H) ppm

Nach den oben beschrieben Methoden können folgende Verbindungen hergestellt werden:

1. 2-(cis-4-Carboxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2. 2-(trans-4-Carboxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
3. 2-(4-tert.-Butyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
4. 2-(2,4,6-Trimethyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
5. 2-(3-Amino-2-methyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
6. 2-(2-Hydroxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

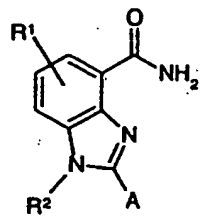
7. 2-(trans-4-n-Pentan-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
8. 2-(4-Hydroxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
9. 2-(cis-3-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
10. 2-(trans-3-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
11. 2-(4-n-Propan-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
12. 2-(4-n-Butan-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
13. 2-(4-tert.-Butyl-2-methyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
14. 2-(3-Carboxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
15. 2-(cis-2-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
16. 2-(3-Hydroxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
17. 2-(4-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
18. 2-(2.6-Dimethyl-4-hydroxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
19. 2-(4-Amino-2.6-dimethyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20. 2-(4-Phenyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
21. 2-(4-(4-Chlorphenyl)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
22. 2-(trans-4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
23. 2-(4-Amidinomethyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
24. 2-(cis-4-Carboxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25. 2-(4-(Diethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
26. 2-(4-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
27. 2-(3-(Diethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
28. 2-(3-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
29. 2-(4-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30. 2-(cis-4-(Diethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
31. 2-(trans-4-(Diethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
32. 2-(cis-4-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
33. 2-(trans-4-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

34. 2-(4-(Ethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35. 2-(cis-4-(Ethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
36. 2-(trans-4-(Ethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
37. 2-(4-(Methylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
38. 2-(cis-4-(Methylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
39. 2-(trans-4-(Methylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40. 2-(4-(Propylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
41. 2-(cis-4-(Propylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
42. 2-(trans-4-(Propylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
43. 2-(3-(Ethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
44. 2-(3-(Methylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45. 2-(3-(Propylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
46. 2-(4-(N,N-Ethylmethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
47. 2-(3-(N,N-Ethylmethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
48. 2-(4-(N,N-Ethylpropylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
49. 2-(3-(N,N-Ethylpropylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
50. 2-(4-Piperidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
51. 2-(3-Piperidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
52. 2-(cis-4-Piperidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
53. 2-(trans-4-Piperidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
54. 2-(4-Pyrrolidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
55. 2-(3-Pyrrolidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
56. 2-(cis-4-Pyrrolidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

57. 2-(trans-4-Pyrrolidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
58. 2-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
59. 2-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
60. 2-(cis-4-(4-Methylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
61. 2-(trans-4-(4-Methylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
62. 2-(4-(Piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
63. 2-(3-(Piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
64. 2-(cis-4-(Piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
65. 2-(trans-4-(Piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
66. 2-(4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
67. 2-(3-(4-Benzylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
68. 2-(4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
69. 2-(3-(4-Phenylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
70. 2-(4-(4-Propylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
71. 2-(3-(4-Propylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
72. 2-(4-(4-Butylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
73. 2-(3-(4-Butylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
74. 2-(4-(4-Homopiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
75. 2-(3-(4-Homopiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
76. 2-(4-(4-(N-Methylhomopiperazin-1-yl)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
77. 2-(3-(4-(N-Methylhomopiperazin-1-yl)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
78. 2-(4-(4-(4-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
79. 2-(3-(4-(4-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

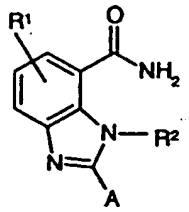
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I oder II



I

bzw.



II

worin

A einen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbozyklus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der zusätzlich noch einen Benzolring ankondensiert haben kann, wobei die Ringe noch mit ein oder zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R^3 sowie dem Rest R^4 substituiert sein können, und

R^1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, OH, Nitro, CF_3, CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$-C_4-Alkyl, wobei

R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten und

R^{13} Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

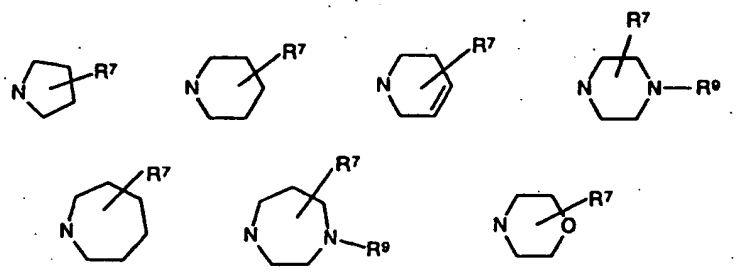
R^2 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl und

R^3 C_1-C_6-Alkyl, OH, $O-C_1$-C_4-Alkyl, $O-C_1$-C_4-Alkyl-Phenyl, $NR^{11}R^{12}$, Phenyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl, CF_3, COOH, $COOC_1$-C_4-Alkyl, $CONH-C_1$-C_4-Alkyl, $CONH_2$, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{31} substituiert sein können, und

R^{31} OH, C_1-C_6-Alkyl, $O-C_1$-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, und

R^4 $-(O)_p-(CH_2)_q-B$ bedeutet, wobei

B $NR^{41}R^{42}$ und



bedeutet, wobei

p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2 oder 3 sein kann, wobei wenn q = 0 ist auch p = 0 ist, und

R^{41} Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, $(CH_2)_r$-E und

R^{42} Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, $-CO-R^8$, SO_2-R^8, $-(C=N)-R^8$ und $-(C=N)-NHR^8$ und

r 0,1,2,3,4 und

E Phenyl, der noch maximal zwei Reste R^{72} tragen kann, und, wenn $r \neq 0,1$ ist, auch $NR^{11}R^{12}$, NH-C_1-C_4-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, Dihydropiperidin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_4-Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_4-Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und

R^7 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{71} substituiert sein kann, und

R^{71} OH, C_1-C_6-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, $NHOC_1$-C_4-Alkyl und

R^{72} OH, C_1-C_6-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, $NHOC_1$-C_4-Alkyl und

R^8 C_1-C_6-Alkyl, Phenyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl-O-C_1-C_4-Alkyl-Phenyl, wobei die Ringe noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{81} substituiert sein kann, und

R^{81} OH, C_1-C_6-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, und

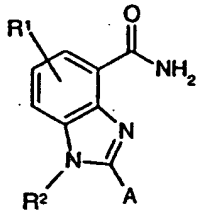
R^9 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_4-Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei die Ringe noch mit bis zu zwei Resten R^{91} substituiert sein kann, und

R^{91} OH, C_1-C_6-Alkyl, O-C_1-C_4-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3, Nitro, $NR^{11}R^{12}$, und sein kann.

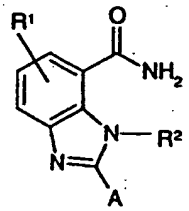
sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, möglichen cis-trans-Isomeren an den Ringen in A und deren Prodrugs.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A mindestens mit einem Substituenten R^3 oder R^4 substituiert ist.

3. Verbindungen der Formel I oder II nach einem der Ansprüche 1 oder 2



bzw.



I II

worin

A Tetralin, Indan, Cycloheptan, Cyclopentan, Cyclobutan und Cyclopropan bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

A Cyclohexan und

R^1, R^2 und R^3 Wasserstoff und

R^4 die Bedeutung wie im Anspruch 1 hat, wobei p 0 und 1 und q 0,1 und 2, R^{41} und R^{42}, unabhängig voneinander, Wasserstoff und C_1-C_4-Alkyl bedeutet, R^7 Wasserstoff,

C_1-C_4-Alkyl und Phenyl, R^9 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_2-Alkyl-Phenyl, und R^4 in 3 und 4-Stellung am Cyclohexan-Ring stehen kann, wobei sowohl die cis- und trans-Formen als auch deren Gemische eingeschlossen sind.

5. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Trägern und Hilfsstoffen Verbindungen der Formel I oder II nach einem der Ansprüche 1 bis 4.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.

7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.

8. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.

9. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.

14. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionenen und Herztransplantationen.

15. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.

16. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.

17. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.

18. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.

19. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

20. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No
PCT/EP 00/03231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D235/06 C07D403/08 C07D401/08 A61K31/4184 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURED LIMITED) 13 February 1997 (1997-02-13) cited in the application the whole document	1,5
A	WO 98 33802 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED) 6 August 1998 (1998-08-06) the whole document	1,5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 July 2000	02/08/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Allard, M

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interna al Application No
PCT/EP 00/03231

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771 A	13-02-1997	AU 714873 B	13-01-2000
		AU 6624096 A	26-02-1997
		BR 9610051 A	21-12-1999
		CA 2225465 A	13-02-1997
		CN 1195985 A	14-10-1998
		CZ 9800303 A	17-06-1998
		EP 0841924 A	20-05-1998
		HU 9901092 A	28-07-1999
		JP 11510154 T	07-09-1999
		NO 980414 A	02-04-1998
		PL 324869 A	22-06-1998
		SK 13598 A	03-06-1998
WO 9833802 A	06-08-1998	AU 5873998 A	25-08-1998
		EP 0966476 A	29-12-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interna ales Aktenzeichen
PCT/EP 00/03231

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D235/06 C07D403/08 C07D401/08 A61K31/4184 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURED LIMITED) 13. Februar 1997 (1997-02-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,5
A	WO 98 33802 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED) 6. August 1998 (1998-08-06) das ganze Dokument	1,5

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Juli 2000	02/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31–70) 340–3016	Allard, M

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interna les Aktenzeichen
PCT/EP 00/03231

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9704771 A	13-02-1997	AU	714873 B	13-01-2000
		AU	6624096 A	26-02-1997
		BR	9610051 A	21-12-1999
		CA	2225465 A	13-02-1997
		CN	1195985 A	14-10-1998
		CZ	9800303 A	17-06-1998
		EP	0841924 A	20-05-1998
		HU	9901092 A	28-07-1999
		JP	11510154 T	07-09-1999
		NO	980414 A	02-04-1998
		PL	324869 A	22-06-1998
		SK	13598 A	03-06-1998
WO 9833802 A	06-08-1998	AU	5873998 A	25-08-1998
		EP	0966476 A	29-12-1999